持续皮下胰岛素注射治疗老年 2 型糖尿病效果的 Meta 分析与试验序贯分析

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0574

杨蓓，韩琳，王茵，程康耀*

基金项目：上海市教育委员会预算内教育教学项目（2021JX78）
201203 上海市，上海中医药大学护理学院
*通信作者：程康耀，讲师；E-mail：chengkangyao@163.com

【摘要】 背景 胰岛素在糖尿病患者的治疗中起着重要作用，胰岛素可以进行每日多次注射（MDI），也可以通过胰岛素泵实现持续皮下胰岛素注射（CSII）,目前对两种注射方法在老年 2 型糖尿病（T2DM）人群中的效果仍存在争议。**目的** 应用 Meta 分析方法评价 CSII 对老年 T2DM 患者的治疗效果，并用试验序贯分析（TSA）检验 Meta 分析结果的有效性。**方法** 计算机检索 The Cochrane Library、PubMed、Embase、Medline、Scoups、Web of Science、中国知网、万方、维普和中国生物医学文献数据库从建库至 2021 年 12 月 31 日公开发表的关于 CSII 治疗老年 T2DM 的随机对照研究（RCTs）。两名研究者独立筛选文献、评价文献质量并提取资料。采用 Review Manager 5.3 软件对符合质量标准的文献进行 Meta 分析，使用哥本哈根临床试验中心研发的 TSA v0.9 完成试验序贯分析。**结果** 共纳入 16 篇 RCTs。Meta 分析结果显示，试验组在改善老年 T2DM 患者的空腹血糖（FPG）[MD=-0.82，95%CI（-1.09，-0.54），P＜0.05]、餐后 2h 血糖（2hPG）[MD=-0.76，95%CI（-1.39，-0.14），P＜0.05]、糖化血红蛋白（HbA_{1c}）[SMD=-1.23，95%CI（-2.23，-0.23）,P＜0.05]、严重低血糖发生率 [RD=-0.10，95%CI（-0.17,-0.03），P＜0.05]、胰岛素日用量[MD=-9.63，95%CI（-12.35，-6.92），P＜0.05]、平均血糖波动幅度（MAGE）[MD=-1.19，95%CI(-1.40,-0.97)，P＜0.05] 的效果优于对照组。对主要结局指标进行试验序贯分析，同样得到肯定的结论，即 CSII 治疗能明显降低老年 T2DM 患者的 FPG、2hPG、HbA_1 水平和严重低血糖发生率。**结论** 相对于 MDI, CSII 能进一步改善老年 T2DM 患者的血糖控制水平、降低低血糖发生率和血糖波动幅度，同时也有一定的经济效益。本研究已在 PROSPERO 平台注册，注册号为 CRD42021283729。

【关键词】 胰岛素；老年人；2 型糖尿病；血糖；Meta 分析

Meta-analysis and Trial Sequential Analysis of the Effect of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in the Treatment of the Elderly Adults with Type 2 Diabetes Mellitus

YANG Bei, HAN Lin, WANG Yin, CHENG Kangyao*

Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, School of Nursing, Shanghai 201203, China

*Corresponding author: CHENG Kangyao, lecturer; E-mail:chengkangyao@163.com

【**Abstract**】 **Background** Insulin plays an important role in the treatment of diabetics and it can be administered either by multiple daily injections (MDI) or by continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) via insulin pump. There is still controversy about the effectiveness of both injection methods among elderly adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Objective** Meta-analysis was used to evaluate the effectiveness of CSII among elderly adults with T2DM, and the validity of the results of the Meta-analysis was tested using trial sequential analysis (TSA). **Methods** The Cochrane Library, PubMed, Embase, Medline, Scoups, Web of Science, CNKI, Wanfang Database, CQVIP and CBM were retrieved by computer for the randomised controlled trials (RCTs) published from inception to 31 December 2021 regarding the application of CSII among elderly adults with T2DM. Two researchers independently screened the retrieved literature, evaluated the quality and extracted data. Meta-analysis of literature meeting quality standards was performed using Review Manager 5.3 software, and sequential analysis of trials was completed using TSA v0.9, developed by the Copenhagen Clinical Trial Centre. **Results** A total of 16 RCTs were included. The experimental group outperformed the control group in improving fasting plasma glucose (FPG) [MD=-0.82，95%CI（-1.09，-0.54），P＜0.05]、2-hour postprandial blood glucose (2hPG）[MD=-0.76，95%CI（-1.39，-0.14），P＜0.05]、glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) [SMD=-1.23，95%CI（-2.23，-0.23）,P＜0.05]、incidence of severe hypoglycaemia [RD=-0.10，95%CI（-0.17,-0.03），P＜0.05]、daily insulin dose [MD=-9.63，95%CI（-12.35，-6.92），P＜0.05]、mean amplitude of glycemic excursions (MAGE) [MD=-1.19，95%CI(-1.40,-0.97)，P＜0.05]. A trial sequential analysis of the main outcome indicators likewise led to the same conclusion that CSII treatment significantly reduced FPG，2hPG，HbA1c levels and the incidence of severe hypoglycaemia among elderly adults with T2DM. **Conclusion** Compared to MDI, CSII can further improve glycaemic control, reduce the incidence of hypoglycaemia and the magnitude of glycaemic fluctuations among elderly patients with T2DM, and also has some economic benefits. This study has been registered on the PROSPERO under registration number CRD42021283729.

【**Key words**】insulin; elderly adults; type 2 diabetes mellitus; blood glucose; meta analysis

糖尿病是一种有胰岛素分泌缺陷引起的以高血糖为特征的慢性代谢性疾病，在老年人群

中的患病率较高，其中约95%以上为2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus, T2DM）[1][2]。相关数据显示，全球老年T2DM患者约占总糖尿病人群的50%[2]。老年T2DM患者随着年龄和病程的增加，胰岛β细胞功能逐渐退化并伴有不同程度的胰岛素抵抗[4]，其往往具有血糖波动大，合并慢性并发症多，血糖控制不理想等特点[5]。对于降糖药物及饮食管理等不能缓解的高血糖，建议早期使用胰岛素治疗[5]。目前常用的胰岛素注射方式为每日多次皮下注射（multiple daily injection, MDI）和通过胰岛素泵来实现持续皮下胰岛素注射（continuous subcutaneous insulin infusion, CSII ）。胰岛素泵通过智能控制的胰岛素输注装置，实现相对精准的胰岛素持续输注，模拟胰岛素的生理分泌[7]。认知能力、手指灵活性和视力等的下降可能会限制老年患者使用胰岛素泵[8]，但随着胰岛素泵的不断的精简、便捷，胰岛素泵在老年糖尿病人群中的应用逐渐广泛[9]。目前临床上越来越多地使用CSII来改善老年T2DM患者的血糖控制效果，同时提高胰岛素使用的安全性。但对两种胰岛素注射方法的治疗效果仍存在争议，且相关指南中也提出仅小样本的研究提示胰岛素泵能更有效控制血糖[10]。故本研究通过Meta分析的方法，综合多个小样本研究，对比CSII和MDI两种注射方法用于老年T2DM患者的治疗效果并进行评价，以期为临床实践提供可靠证据。

1 资料与方法

本研究已在国际系统评价注册平台(PROSPERO)注册，注册号为CRD42021283729。

1.1 文献检索策略　计算机检索The Cochrane Library、PubMed、Embase、Medline、Scoups、Web of Science、中国知网（CNKI）、万方数据库（Wanfang）、维普期刊资源整合服务平台（VIP）和中国生物医学文献数据库（SinoMed）中，关于持续皮下胰岛素注射治疗老年T2DM患者的RCT文献，检索时限从数据库建库至2021年12月。将所有检索词导入维普数据库中的"同义词"搜索找出近似词，查找英文MeSH词表和中文医学主题词表（CMeSH）获得检索词的正确表达方式，最后采用主题词结合自由词的方式检索数据库，辅以滚雪球方式检索所获文献的参考文献来补充相关文献。以Cochrane图书馆为例，检索策略详见表1。

表1 Cochrane Library 检索策略

Table1 Search strategy for Cochrane Library

步骤	检索策略
1	Mesh descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
2	(diabetes mellitus, non-insulin dependent OR diabetes mellitus, ketosis resistant OR diabetes mellitus, type II OR type 2 diabetes mellitus OR diabetes, type 2 OR NIDDM):ti,ab,kw

3	#1 OR #2
4	Mesh descriptor: [Insulin Infusion System] explode all trees
5	(continuous subcutaneous insulin infusion OR insulin pump OR artificial endocrine pancreas OR artificial beta cell OR CSII):ti,ab,kw
6	#4 OR #5
7	(multiple daily injections OR MDI OR flexible multiple daily insulin OR FMDI OR multiple subcutaneous injections OR MSI OR intensive insulin therapy OR multiple injection regimens) :ti,ab,kw
8	#6 AND #7
9	Mesh descriptor: [Aged] explode all trees
10	(old* OR elderly OR senile OR aging OR senior citizen OR geriatric OR seniors OR older adult):ti,ab,kw
11	#9 OR #10
12	Mesh descriptor: [Randomized Controlled Trial (Publication Type)] explode all trees
13	("randomized controlled trial”):pt
14	(randomised OR randomized OR controlled OR RCT OR randomly): ti,ab,kw
15	#12 OR #13 OR #14
16	#3 AND #8 AND #11 AND #15

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 （1）研究类型：公开发表的随机对照试验（randomized controlled trials, RCTs），语种限制为中英文。（2）研究对象：□符合 1999 年世界卫生组织（WHO）的糖尿病诊断标准：即空腹血糖≥7.0 mmol/L,或 OGTT 后 2 小时血糖≥11.1mmol/L 或随机血糖≥11.1 mmol/L 伴典型的糖尿病症状[11]；□2 型糖尿病；□年龄≥60 岁[12]；□非围手术期患者；□患者无严重的肺、肝、肾功能不全；□患者无其他严重心脑血管疾病；□患者无精神心理障碍；□患者无恶性肿瘤；□近期未发生过糖尿病酮症酸中毒或高渗性昏迷。（3）干预措施：试验组通过胰岛素泵实施持续皮下胰岛素注射治疗。对照组则采取每日多次皮下胰岛素注射治疗。（4）评价指标：□主要结局指标：空腹血糖值（fasting plasma glucose, FPG）、餐后 2h 血糖值（2-hour postprandial plasma glucose, 2hPG）、糖化血红蛋白（HbA_{1c}）、低血糖发生例数；□次要结局指标：平均血糖波动幅度（mean amplitude of glycaemic excursion, MAGE）、胰岛素日用量、血糖达标时间。

1.2.2 排除标准 （1）重复发表的文献；（2）数据相同或缺失的文献；（3）无法获取全文的文献。

1.3 文献筛选及资料提取 由两位研究者独立进行文献筛选及资料提取的过程。将以上 10 个数据库检索结果导入 EndNoteX9 中，去除重复文献后，两位研究者根据纳入标准筛选文题和摘

要，如有必要进行全文阅读，初步筛选出合格的文献。对两位研究者初筛所得的文献进行比较，纳入相同的文献并对有争议的文献通过讨论或咨询第三位研究者来决定是否纳入。资料提取内容包括基本信息（第一作者及年份）；国别、样本量、患者年龄、试验组与对照组干预方法、干预时间、评价指标。

1.4 文献质量评价 采用 Cochrane 评价手册 6.2[13]推荐的偏倚风险评估量表对纳入研究的方法学质量进行评价，该量表包括 7 个条目：随机序列的生成、分配隐藏、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚、报告偏倚和其他偏倚。每个条目分为"低风险"、"高风险"、"不清楚"。考虑到胰岛素注射方法很难对研究者和受试者实施盲法，因此除了对参与者盲法有详细说明的研究外，未进行明确说明的研究都被划分为"实施偏倚"高风险。两位研究者独立进行纳入文献的方法学质量评价，而后将两人评价结果进行比较，对有异议的条目进行讨论，若无法达成共识则邀请第三位研究者仲裁。

1.5 统计学方法 （1）报告偏倚的评估：使用漏斗图来评估研究潜在的发表偏倚；（2）治疗效果分析：使用 RevMan5.3 软件对资料进行 Meta 分析。二分类资料采用 RD 值作为效应指标，并提供其 95%置信区间（CI）；对于连续性资料，采用相同评测工具的，以均数差（MD）进行分析，否则采用标准化均数差（SMD）进行分析，并计算 95%CI。（3）异质性评价：使用 X^2 检验来判断研究间是否存在异质性，若 $I^2<50\%$且 $P>0.1$，则采用固定效应模型进行 Meta 分析；若 $I^2\geq50\%$和（或）$P\leq0.1$，说明存在异质性，经临床异质性讨论后，若得出临床异质性来源则进行亚组分析，在无法得出异质性来源时，选择随机效应模型或描述性分析。（4）敏感性分析：采取逐个剔除法进行敏感性分析，评价 Meta 分析结果的稳定性。（5）试验序贯分析（trial sequential analysis, TSA）：采用丹麦哥本哈根临场试验中心研发的 TSA v 0.9 软件，设置 I 类错误概率为 0.05，检验效能为 0.80。对二分类结局指标，将相对危险度降低率及对照组发生率作为效应值；对于连续性结局指标，将均差（MD）、方差作为效应值，分别自动生成期望信息量（RIS），设置传统界值 Z=1.96,对有显著性差异的主要结局指标进行 TSA 分析，以判断随机误差对于 Meta 分析结果的影响。

2 结果

2.1 纳入文献结果 共检出文献 2028 篇。经 EndNoteX9 查重和摘要浏览后获得 78 篇文献。经进一步阅读，根据纳入和排除标准，排除低质量和不符合要求的文献 62 篇，最终获得 16 篇 RCT[14-29]。文献筛选流程及结果见图 1。纳入研究的基本特征见表 2。


Identification of studies via databases and registers
Identification
检索数据库所得文献(n = 2028):
PubMed（n = 30）
The Cochrane Library（n = 318）
Medline（n = 6）
Web of Science（n = 276）
Scopus（n = 66）
Embase（n = 139）
中国知网（n = 358）
维普网（n = 246）
万方数据知识服务平台（n = 287）
中国生物医学生物文献数据库（n = 302）
初筛前剔除重复文献(n = 925)
Screening
剔重后获得文献
(n = 1094)
对题目、摘要浏览后排除文献(n =1016):
非随机对照试验 (n = 12)
非老年人群(n = 4)
非 2 型糖尿病 (n = 373)
研究内容不吻合(n = 510)
感染/心肺脑肾合并症/肿瘤/围手术期/肠外营养(n = 116)
非中/英文 (n = 1)
初筛后获得文献
(n = 78)
全文不可获得(n = 7)
排除文献:

图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Document screening flow chart

表 2 纳入研究的基本特征

Table 2 Basic characteristics of included studies

基本信息	国别	样本量	患者年龄	干预方法		干预时间	评价指标
		T/C	T/C	试验组	对照组		
Herman 等[14] 2005	美国	48/50	66.6(5.9)/66.2(4.5)	A	B	12 个月	□□
裴洞等[15] 2007	中国	30/28	72.3（8.6）/72.3（7.6）	A	D	3 个月	□□□□□□
谢国庆等[16] 2007	中国	16/15	71.0（6.0）/72.0（8.0）	A	B	3 个月	□□□□
毛春谱等[17] 2010	中国	17/19	71.4（8.9）/70.8（9.8）	A	B	1 个月	□□□
杨秋伟等[18] 2011	中国	28/28	71.8（8.1）/69.1(8.5)	A	D	2 周	□□□□
傅明捷等[19] 2013	中国	40/40	65.2（3.2）/64.5(3.7)	A	B	2 周	□□□□□□□
李思瓯等[20] 2013	中国	25/23	71.8（8.3）/71.4（8.1）	A	B	3 个月	□□□

张琦等[21] 2013	中国	30/30	68（6）/68（6）	A	B	2 周	□□□□
徐育良[22] 2014	中国	35/35	68.2（6.4）/69.4（6.8）	A	B	7 天	□□
马丽辉[23] 2015	中国	40/40	65.7（5.5）/66.6（6.3）	A	B	2 周	□
张雪云[24] 2016	中国	39/33	73.62（2.84）/73.88（2.96）	A	B	10-14 天	□
孙世萌等[25] 2017	中国	48/47	68.8（6.1）/70.1（6.3）	A	B	2 周	□□
崔小伟[26] 2017	中国	35/35	67.8(3.6)/69.1(2.8)	A	B	10-14 天	□
冯兰超[27] 2019	中国	42/42	67.34（5.26）/66.40（5.32）	A	C	30 天	□□□
郎名丽[28] 2019	中国	45/45	70.5（2.7）/71.3（2.3）	A	B	2 周	□□□□□
邱金梅[29] 2019	中国	50/50	71.85（10.29）/72.13（10.34）	A	C	4 周	□□

注：T：试验组 C:对照组

A：持续皮下胰岛素注射；B：三餐前及睡前胰岛素皮下注射 C：三餐前胰岛素皮下注射；

D：早晚两餐前胰岛素皮下注射

□HbA_{1C}；□FPG；□2hPG；□低血糖发生例数；□ MAGE；□胰岛素日用量（U/d）；

□血糖达标所需时间

2.2 纳入文献偏倚风险评估结果

纳入研究中 6 项[19]研究描述了随机分配方法，其他研究均提及随机分组，但未提及具体随机方法（表 3）。

表 3 纳入文献的偏倚风险评估结果

Table 3 Results of the risk of bias assessment for the included literature

作者	选择偏倚	分配隐藏	实施偏倚	测量偏倚	随访偏倚	报告偏倚	其他偏倚
毛春谱等[17]	不清楚	不清楚	高风险	低风险	不清楚	低风险	不清楚
杨秋伟等[18]	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
傅明捷等[19]	低风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
张琦等[21]	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	低风险	低风险

马丽辉[23]	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	低风险	低风险
崔小伟[26]	不清楚	不清楚	高风险	低风险	不清楚	低风险	不清楚
孙世萌等[25]	低风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	低风险	低风险
郎名丽[28]	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
邱金梅[29]	低风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
Herman 等[14]	低风险	低风险	高风险	低风险	低风险	低风险	低风险
裴洞等[15]	不清楚	不清楚	高风险	低风险	不清楚	低风险	不清楚
谢国庆等[16]	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
李思瓯等[20]	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚	低风险	不清楚
冯兰超[27]	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
张雪云[24]	低风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
徐育良[22]	低风险	不清楚	高风险	低风险	不清楚	低风险	不清楚

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 FBG 本研究共纳入了 11 篇[15-16,18-22,25,27-29]以 FPG 为指标的的文献。异质性检验：I^2=43%，P=0.06，综合考虑 I^2 值和 P 值后决定采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，经过治疗后，CSII 组老年 T2DM 患者 FPG 水平低于 MDI 组，差异有统计学意义[MD=-0.82，95%CI（-1.09，-0.54），P＜0.05]，见图 2。

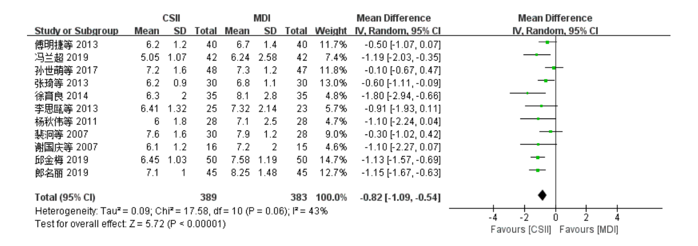


图 2 两种胰岛素注射方法对老年 T2DM 患者 FPG 影响的森林图

Figure 2 Forest plot of the effect of two insulin injection methods on FPG among elderly adults with T2DM

2.3.2 2hPG 本研究共纳入了 11 篇[15-16,18-22,25,27-29]以 2hPG 为指标的文献。异质性检验：I^2=87%，P＜0.1，纳入的 11 个研究存在较高的异质性。排除临床异质性，采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，经过治疗后，CSII 组老年 T2DM 患者 2hPG 水平低于 MDI 组，差异有统计学意义[MD=-0.76，95%CI（-1.39，-0.14），P＜0.05]，见图 3。

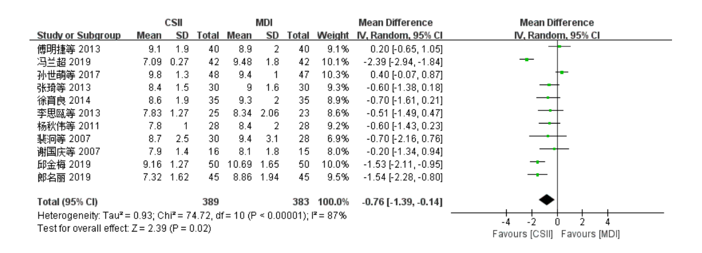


图 3 两种胰岛素注射方法对老年 T2DM 患者 2hPG 影响的森林图

Figure 3 Forest plot of the effect of two insulin injection methods on 2hPG among elderly adults with T2DM

2.3.3 HbA_{1c} 本研究共纳入了 6 篇[14-17,19-20]以 HbA_{1c} 为指标的文献。异质性检验：I^2=94%，P＜0.1，纳入的 6 个研究存在较高的异质性。经临床异质性讨论，对其进行亚组分析，将其分为两组，分别为干预时间≤1 个月和干预时间＞1 个月。排除临床异质性，最终选择随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示，CSII 组改善老年 T2DM 患者 HbA_{1c} 水平的效果优于 MDI 组，差异有统计学意义[SMD=-1.23，95%CI（-2.23，-0.23）,P＜0.05]，见图 4。

Study or Subgroup	CSII Mean	CSII SD	CSII Total	MDI Mean	MDI SD	MDI Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Herman等 2005	6.6	0.8	53	6.4	0.8	54	18.6%	0.25 [-0.13, 0.63]
傅明捷等 2013	6.5	0.3	40	6.9	0.1	40	18.2%	-1.77 [-2.29, -1.25]
李思瓯等 2013	7.8	0.23	25	7.81	0.22	23	18.0%	-0.04 [-0.61, 0.52]
毛春谱等 2010	10.54	2.15	17	11.31	2.42	19	17.7%	-0.33 [-0.99, 0.33]
裴洞等 2007	6.2	2.6	30	8	3.4	25	18.1%	-0.59 [-1.14, -0.05]
谢国庆等 2007	6.19	0.18	16	7.8	0.2	15	9.5%	-8.26 [-10.57, -5.95]
Total (95% CI)			**181**			**176**	**100.0%**	**-1.23 [-2.23, -0.23]**

Heterogeneity: Tau² = 1.36; Chi² = 83.88, df = 5 (P < 0.00001); I² = 94%
Test for overall effect: Z = 2.41 (P = 0.02)

Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
-10 -5 0 5 10
Favours [CSII] Favours [MDI]

图 4 两种胰岛素注射方法对老年 T2DM 患者 HbA_{1c} 影响的森林图

Figure 4 Forest plot of the effect of two insulin injection methods on HbA_{1c} among elderly adults with T2DM

2.3.4 低血糖发生例数 本研究共纳入了 5 篇[14-15,18-19,28]以低血糖发生例数为指标的文献。根据文献中报道的不同程度低血糖发生例数，将其分为两个亚组即血糖≤3.9mmol/L 的非严重低血糖组和血糖≤2.8mmol/L 的严重低血糖组。其中有 2 篇[14,19]文献同时报道了非严重低血糖发生例数和严重低血糖发生例数。由于傅明捷[19]等研究报道两组患者均无严重低血糖发生，经讨论后以 RD 为效应量，采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，老年 T2DM 患者使用两种胰岛素注射方法发生非严重低血糖的例数无统计学差异[RD=-0.04，95%CI（-0.12,0.04），P=0.29]，而两种注射方法发生严重低血糖的例数存在统计学差异[RD=-0.10，95%CI（-0.17,-0.03），P＜0.05]，提示老年 T2DM 患者采取 CSII 的治疗安全性更佳，见图 5。

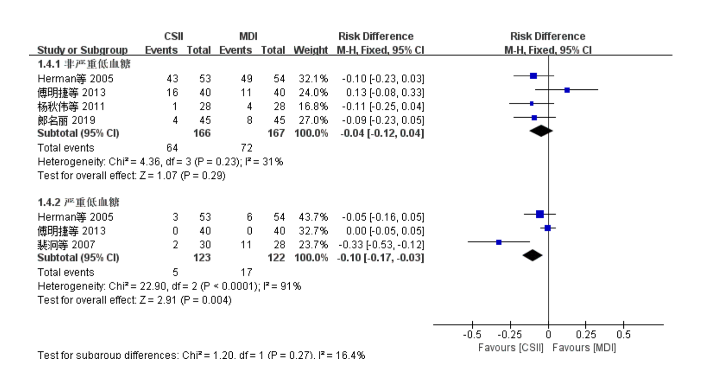


图 5 两种胰岛素注射方法对老年 T2DM 患者发生低血糖例数影响的森林图

Figure 5 Forest plot of the effect of two insulin injection methods on the cases of hypoglycaemia among elderly adults with T2DM

2.3.5 胰岛素日用量 本研究共纳入了 6 篇[17-19,21,27-28]以胰岛素日用量为指标的文献。异质性检验：I^2=69%，P=0.007，纳入的 6 个研究存在较高的异质性。排除临床异质性，最终选择随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，CSII 组的胰岛素日用量少于 MDI 组，差异有统计学意义[MD=-9.63，95%CI（-12.35，-6.92），P＜0.05]，见图 6。

图 6 两种注射方法对老年 T2DM 患者胰岛素日用量影响的森林图

Figure 6 Forest plot of the effect of two injection methods on daily insulin dose among elderly adults with T2DM

2.3.6 MAGE 本研究共纳入了 3 篇[23-24,26]以 MAGE 为指标的文献。异质性检验：I^2=0%，P=0.69，采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，CSII 组的 MAGE 水平低于 MDI 组，差异有统计学意义[MD=-1.19，95%CI(-1.40,-0.97)，P＜0.05]，提示相比 MDI，CSII 能够有效降低老年 T2DM 患者的血糖波动，见图 7。

图 7 两种注射方法对老年 T2DM 患者 MAGE 影响的森林图

Figure 7 Forest plot of the effect of two injection methods on MAGE among elderly adults with T2DM

2.3.7 血糖达标时间 本研究共纳入了 6 篇[15-17,19,21,28]以血糖达标时间为指标的文献。异质性检验：I^2=84%，P＜0.1，存在较高的异质性。由于各研究的血糖控制标准不同，经讨论后将血糖控制目标划分成三类，合并之后 Meta 分析结果显示，对于不同的血糖控制标准，CSII 组的血糖均能优先达标，见表 4。

表 4 两种注射方法对老年 T2DM 患者血糖达标时间的影响

Table 4 Effect of two injection methods on time to glycaemic target among elderly adults with T2DM

血糖控制标准	研究数量	MD（95%CI）	P 值

空腹血糖＜7.8mmol/L； 餐后 2h 血糖＜11.1mmol/L	2[15,19]	-4.99 (-8.80,-1.18)	0.01
空腹血糖＜7 mmol/L； 餐后 2h 血糖＜11.1mmol/L	1[21]	-2.20 (-3.14,-1.26)	＜0.001
空腹血糖＜7mmoL/L； 餐后 2h 血糖＜10.0mmol/L；	3[16-17,28]	-3.79 (-5.94,-1.65)	0.0005

2.4 敏感性分析 根据 2hPG 指标的 Meta 森林图显示，纳入研究中有一项研究[27]明显游离在整体趋势外，删除该项研究，合并结果无明显变化，可认为纳入研究稳定性较好。HbA_{1c} 指标的 Meta 森林图显示，谢国庆等[16]的研究明显游离在整体趋势之外，删除该项研究后，重新进行 Meta 分析，结果显示两组 HbA_{1c} 的差异无统计学意义[SMD=-0.49，95%CI(-1.23,0.24)，P=0.19]，说明该指标纳入研究的稳定性较差。

2.5 TSA 分析

2.5.1 试验组与对照组的 FPG 比较 两组 FPG 水平比较的 TSA 分析结果如图 8 所示，李思瓯等[20] 之前研究的累积 Z 曲线不仅穿过了传统界值还跨过了 TSA 界值，可以提前获得肯定的结论，即 CSII 治疗能明显改善老年 T2DM 患者的 FPG 水平。之后纳入的研究样本量也达到了 RIS，更加肯定了所得结论。

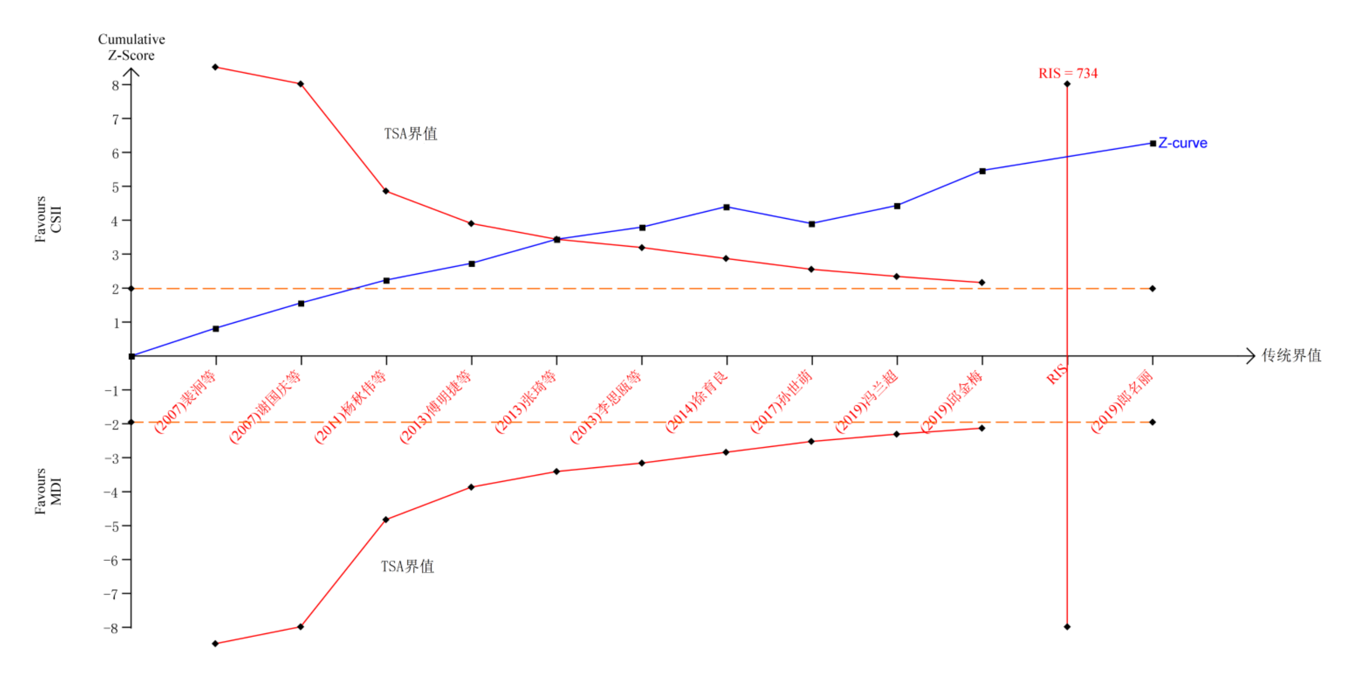


图 8 两种注射方法对老年 T2DM 患者 FPG 影响的序贯分析

Figure 8 The trial sequential analysis of the effect of two injection methods on FPG among elderly

adults with T2DM

2.5.2 试验组与对照组 2hPG 比较 两组 2hPG 水平比较的 TSA 分析结果如图 9 所示，当纳入第 11 个研究时，累积 Z 曲线跨过了 TSA 界值，虽然累计的信息量未达到期望值，但不需要更多试验，可以提前获得肯定的结论，即 CSII 治疗能明显改善老年 T2DM 患者的 2hPG 水平。

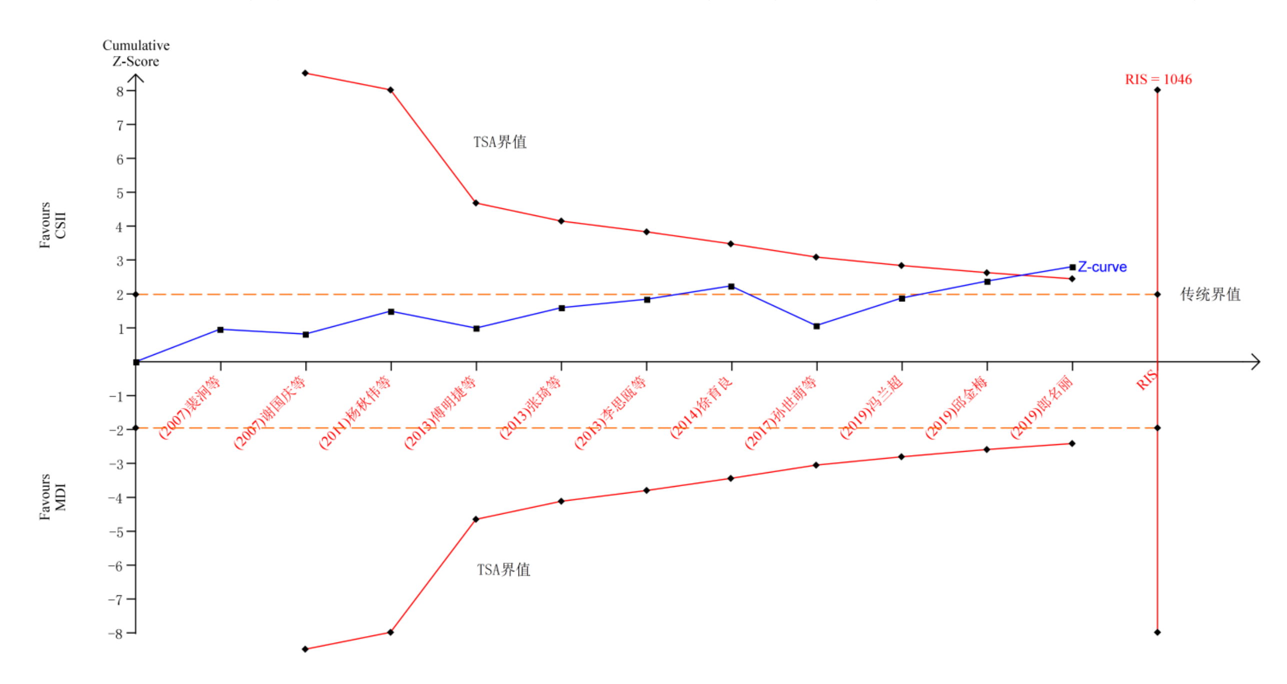


图 9 两种注射方法对老年 T2DM 患者 2hPG 影响的序贯分析

Figure 9 The trial sequential analysis of the effect of two injection methods on 2hPG among elderly adults with T2DM

2.5.3 试验组与对照组 HbA_{1c} 比较 两组 HbA_{1c} 水平比较的 TSA 分析结果如图 10 所示，裴洞等[15]之后的累积研究 Z 曲线穿过了传统界值和 TSA 界值，可以提前获得肯定的结论，即 CSII 治疗相较 MDI 治疗来说，改善患者 HbA_{1c} 的效果更好。

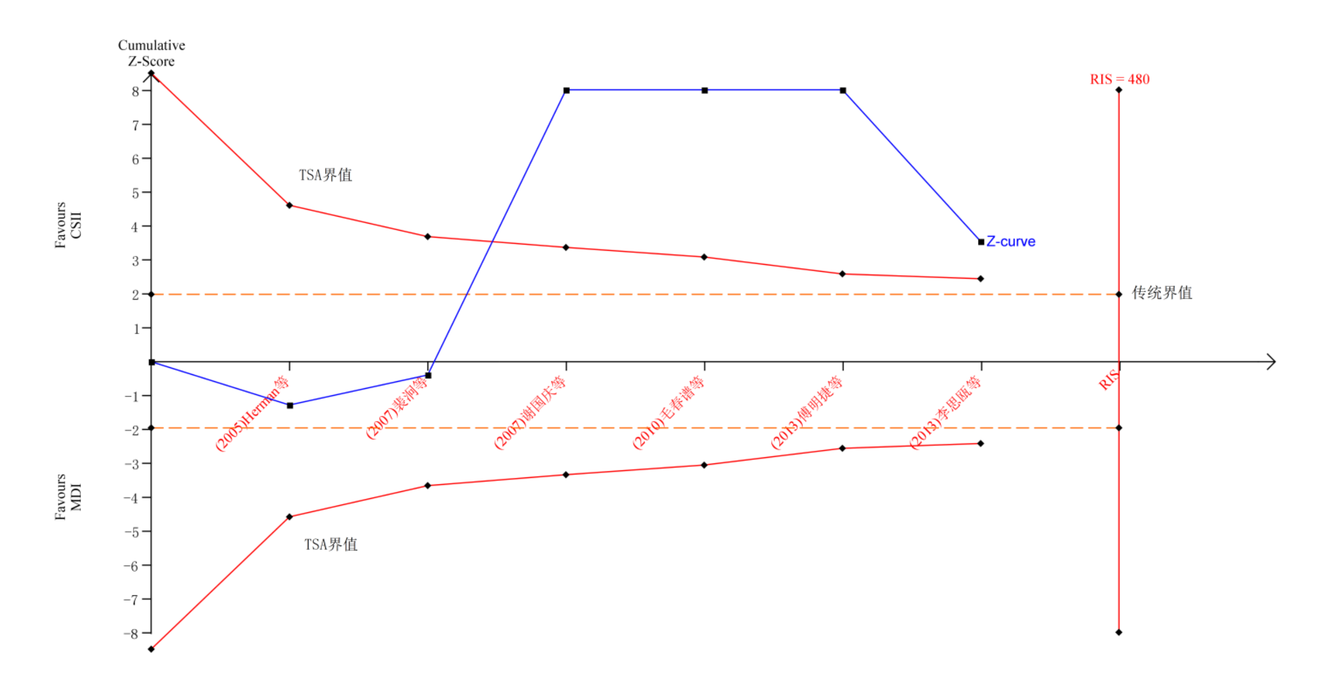


图 10 两种注射方法对老年 T2DM 患者 HbA_{1c} 影响的序贯分析

Figure 10 The trial sequential analysis of the effect of two injection methods on HbA_{1c} among elderly adults with T2DM

2.5.4 试验组和对照组的严重低血糖发生例数比较 两组严重低血糖发生例数比较的 TSA 分析结果如图 11 所示。纳入了 3 篇研究后，累积 Z 曲线穿过了传统界值，但是未跨过 TSA 界值且累积的信息量也未达到 RIS，提示传统的 Meta 分析可能得到了假阳性结论，未来还需开展更多的试验以确证两种注射方法的安全性。

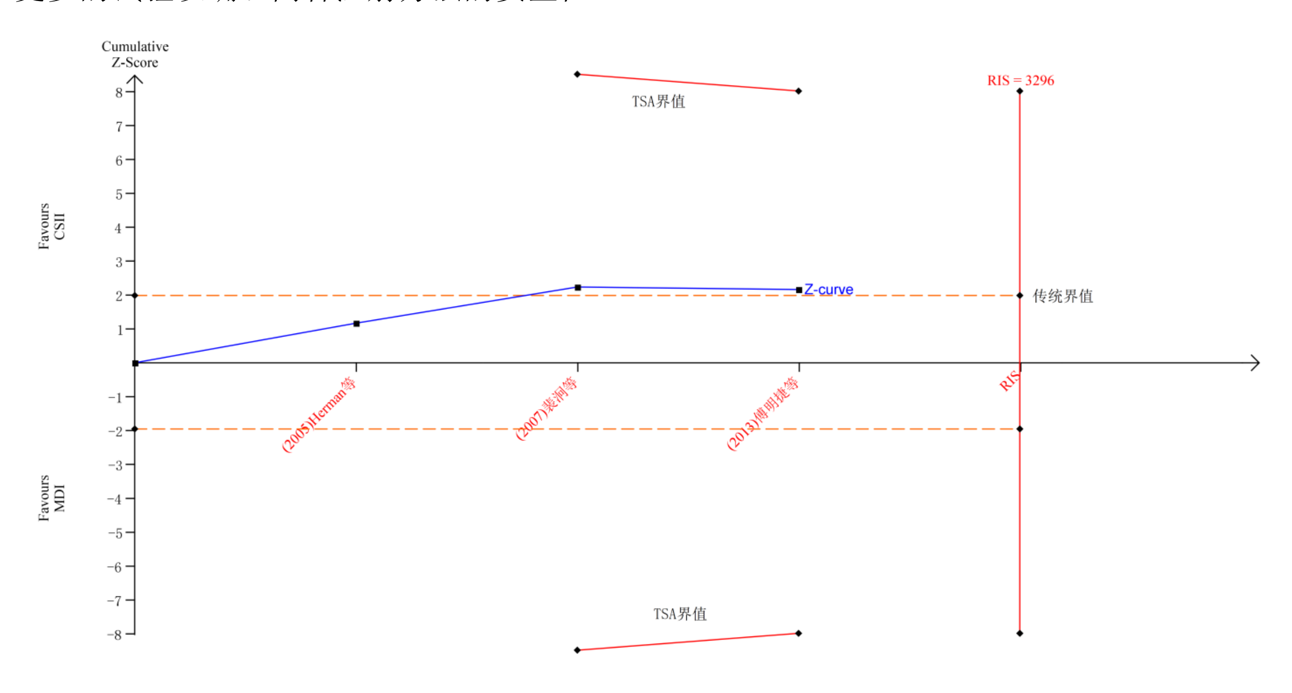


图 11 两种注射方法对老年 T2DM 患者严重低血糖发生例数的影响的序贯分析

Figure 11 The trial sequential analysis of the effect of two injection methods on the cases of severe hypoglycaemia among elderly adults with T2DM

2.6 报告偏倚分析 对纳入的 16 篇研究生成的漏斗图进行分析，发现 FPG 和 2hPG 的漏斗图，左右两边不完全对称，提示可能存在发表偏倚，见图 12、13。

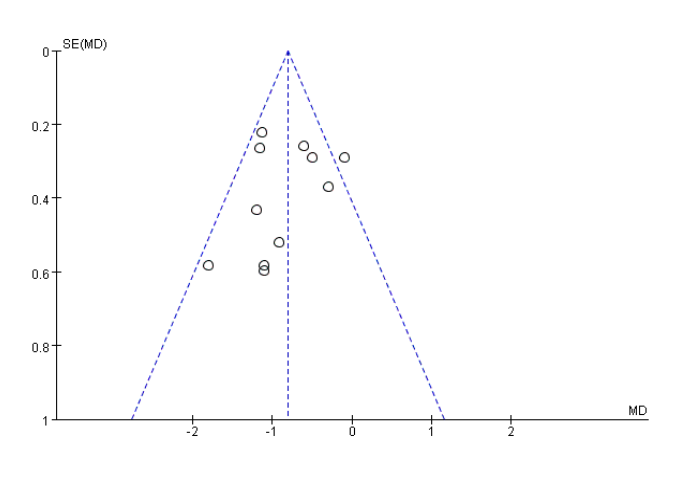


图 12 FPG 相关漏斗图

Figure 12 FPG related funnel plot

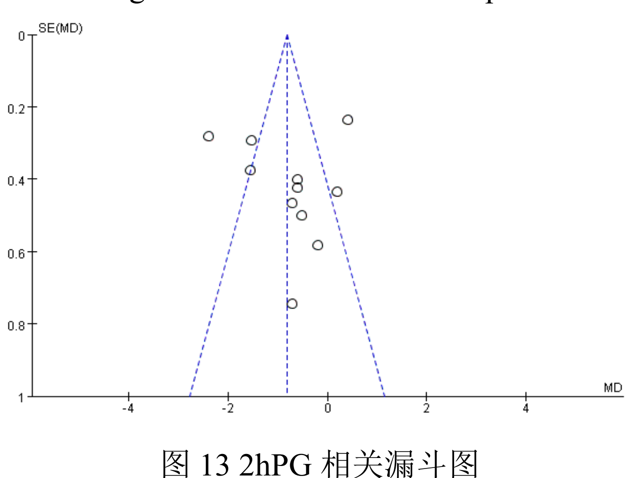


图 13 2hPG 相关漏斗图

Figure 13 2hPG related funnel plot

3 讨论

3.1 CSII 用于老年 T2DM 患者的血糖控制效果分析

老年 T2DM 患者随着年龄和病程的增长，胰岛 β 细胞功能逐渐衰退，其胰岛素的分泌和储备功能均下降[30]，导致即时血糖包括 FPG 和 2hPG 高，尤其是 2hPG 升高明显[5]。再加上老年人自我管理能力下降，长期血糖控制不理想[10]。临床上常用 MDI 注射法来控制血糖，但其每次大剂量的胰岛素注射，容易堆积产生“胰岛素池”，导致局部皮下组织增生，影响胰岛素吸收[31]。虽然 Herman 等[14]研究结果发现，CSII 和 MDI 两种注射方案在血糖控制效果上的差

异无统计学意义（P＞0.05），而 Meta 合并结果显示，无论是即时血糖（FPG 和 2hPG）还是长期血糖控制水平（HbA_{1c}），CSII 的降糖效果都优于 MDI，TSA 结果也肯定了这一结论。这可能是由于 CSII 可以持续小剂量地皮下泵入胰岛素，减少了皮下组织中胰岛素的堆积，使胰岛素更充分的被人体吸收。也可能与 CSII 可以避免因注射操作不规范而导致针尖漏液或皮肤漏液有关[32]，使胰岛素治疗剂量更加精确。综上，推荐老年 T2DM 患者使用 CSII 控制血糖。

3.2. CSII 用于老年 T2DM 患者的治疗安全性效果分析

低血糖是胰岛素治疗过程中的潜在并发症，老年人除年龄因素外，糖调节能力减弱、肝肾功能减退和多重用药等原因[33]，导致其发生低血糖的风险较非老年患者更高[34]。低血糖是导致老年 T2DM 患者短期、长期不良临床结局和增加死亡率的重要原因[10]，因此如何防止老年人发生低血糖，提高胰岛素治疗安全性是糖尿病管理中亟待解决的问题。本研究结果显示，CSII 和 MDI 两种注射方法对老年 T2DM 患者发生非严重低血糖（血糖≤3.9mmol/L）例数的差异无统计学意义（P＞0.05），而在严重低血糖（血糖≤2.8mmol/L）发生例数上，CSII 组明显少于 MDI 组，差异有统计学意义（P＜0.05）。Karges 等[35]也同样发现，与 MDI 相比，CSII 可以降低严重低血糖事件的发生风险。这可能与胰岛素泵的注射模式有关。胰岛素泵可根据全天不同的生理活动和多餐进食对胰岛素的需求，小剂量的持续精确的输注胰岛素，最大程度模拟生理胰岛素的分泌。另外，目前一些整合了低血糖报警功能的 CSII 治疗能够提高低血糖的识别效率，基于低血糖数值的胰岛素输注暂停也极大程度上减少了低血糖事件并阻止发展成严重低血糖[36]。TSA 分析结果显示，纳入研究的累积 Z 曲线并未跨过 TSA 界值，说明结果存在假阳性的可能，且样本量未达到期望信息量值，目前还不能得出确切的结论，未来需要继续开展相关研究来明确两种注射方法在治疗安全性方面是否有差异。

3.3 CSII 对老年 T2DM 患者血糖稳定性效果分析

血糖波动是指血糖水平在其高峰和低谷之间变化的不稳定状态[38]，老年人糖调节能力下降、多重用药、治疗依从性差等特点，更易出现血糖波动，是重点关注人群[39]。血糖波动与糖尿病慢性并发症的发生发展密切相关[40]，其危害甚至比持续性高血糖更为严重[41]。本研究 Meta 合并结果显示，CSII 治疗的患者其 MAGE 明显低于 MDI 治疗组，血糖稳定性更好。这可能与 CSII 能够灵活分配胰岛素餐前剂量和基础输注量有关，持续微量的输注可以有效减少黎明现象和餐后高血糖[42]，从而降低血糖的波动幅度。血糖波动的控制越发受到重视，血糖波动的评价指标日益增多，如葡萄糖目标范围时间（TIR）、血糖变异系数（CV）等已是国际共识的评价指标[5]，但目前对这些血糖波动指标的研究仍在少数，尤其对老年 T2DM 人群

的研究更是微乎其微。未来可以继续探索 CSII 对其他评价指标的效果，来更全面的评价 CSII 对控制血糖波动的作用。

3.4 CSII 用于老年 T2DM 患者的经济效益分析

本研究 Meta 分析结果显示，老年 T2DM 患者应用 CSII 治疗可有效减少胰岛素日用量，更快实现血糖达标，从而缩短住院时间。并且一些研究发现，与 MDI 相比，CSII 治疗可以改善和延缓糖尿病慢性并发症如周围神经病变、糖尿病肾病等[43]，具有一定的经济效益。虽然胰岛素泵使用方便、供药稳定精准，免去患者一天多次注射的痛苦，但其费用较高，国产泵一台也需上万元，目前许多国家尚未将其纳入医保范畴，增加患者的经济负担。有研究[45]采用成本-效果分析法发现，MDI 治疗的经济性优于 CSII，但 CSII 具有较好的增量成本效果，即 CSII 每增加一单位有效率,需要增加成本要少于 MDI。分析其中的原因可能是 CSII 治疗可以降低糖尿病并发症的发生风险，其相对于 MDI 较高的购置成本会被并发症的减少而部分抵消[46]。

3.5 异质性分析

本研究中除 FPG 和 MAGE 指标外，其余评价指标的 Meta 分析结果异质性较大，分析其原因可能有如下几点：第一，老年人本身临床异质性明显[10]，如 Herman 等[14]的纳入人群干预前 HbA_{1c} 水平在 8.2 左右，而郎名丽[28]纳入人群的 HbA_{1c} 水平在 11.62 左右，这说明纳入人群本身的血糖控制水平就参差不齐。第二，干预时长不同。Herman[14]等干预时长为 12 个月，而徐育良等[22]干预时间仅为 1 周，干预时长的差异明显。

3.6 本研究的优势和局限

近年来 CSII 在老年 T2DM 人群中的使用率不断提高，相关的试验研究也在不断增加，但在该类人群中使用 CSII 和 MDI 的治疗效果存在争议，尚无确切的循证依据。本研究分别从治疗效果的 4 个维度出发，综合各项指标能够为临床实践和相关争议提供相应的循证依据。然而本研究仍存在一定的局限：（1）纳入研究的临床异质性较高且可能存在发表偏倚，影响结果的可靠性；（2）部分结局指标如严重低血糖发生率以及 MAGE 纳入文献较少，影响了结果的论证强度，也提示临床未来应继续开展 CSII 的运用研究，并重点关注对低血糖发生率和血糖波动幅度等的影响。

作者贡献：程康耀、王茵、杨蓓进行文章的构思与设计，结果的分析与解释；杨蓓，韩琳负责数据收集与整理；杨蓓、韩琳、程康耀进行统计学处理；杨蓓进行论文撰写；程康耀进行论文的修订；王茵负责文章的质量控制及审校；程康耀，王茵对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突

参考文献

[1] International Diabetes Federation. About diabetes -Type 2 diabetes [EB/OL]. (2020-10-16) [2021-12-25]. https://idf.org/aboutdiabetes/type-2-diabetes.html .

[2] LiY, TengD, ShiX, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. BMJ, 2020, 369:m997. DOI:10.1136/bmj.m997.

[3] NHS Digital. National Diabetes Audit Report 1 Care Processes and Treatment Targets 2017-18[EB/OL].(2018)[2021-12-25].https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/ statistical/national-diabetes-audit/report-1-care-processes-and-treatment-targets-2017-18- short-report.

[4] Bellary S, Kyrou I, Brown JE, et al. Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021,17(9):534-548. DOI: 10.1038/s41574-021-00512-2.

[5] 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南（2022 年版）[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(01):2-51.

[6] Dunning T, Sinclair A, Colagiuri S. New IDF Guideline for managing type 2 diabetes in older people[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014,103(3):538-540.DOI: 10.1016/j.diabres.2014.03.005.

[7] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会糖尿病学分会,中国医师协会内分泌代谢科医师分会.中国胰岛素泵治疗指南(2021 年版)[J].中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(08):679-701.

[8] StephensEA, HeffnerJ. Evaluating older patients with diabetes for insulin pump therapy[J]. Diabetes Technol Ther, 2010, 12(Suppl 1):S91-S97.DOI: 10.1089/dia.2010.0024.

[9] Toschi E, Munshi MN. Benefits and Challenges of Diabetes Technology Use in Older Adults[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2020, 49(1):57-67. DOI: 10.1016/j.ecl.2019.10.001

[10] 中国老年糖尿病诊疗指南(2021 年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(01):14-46.

[11] AlbertiKG, ZimmetPZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15(7):539-553. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.

[12] Beard JR, Officer AM, Cassels AK. The World Report on Ageing and Health[J]. *Gerontologist*. 2016,56 (Suppl 2):S163-S166. DOI: 10.1093/geront/gnw037.

[13] Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions[M]. 2nd Edition. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019.

[14] Herman WH, Ilag LL, Johnson SL, et al. A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care,2005,28(7):1568-1573.DOI: 10.2337/diacare.28.7.1568.

[15] 裴洞,陈正方,缪韦韦.胰岛素泵治疗老年 2 型糖尿病的疗效观察[J].实用老年医学,2007(06):417-418.

[16] 谢国庆，孙梅芳，崔卫利等.胰岛素泵治疗老年 2 型糖尿病的临床观察[J].中原医刊，2007,34（10）:42-43

[17] 毛春谱，李小毅，张红梅等.短期应用胰岛素泵治疗老年 2 型糖尿病 19 例临床分析[J].中国老年学杂志,2010,30(02):253-254.

[18] 杨秋伟，谢红伟，马明娟等.持续皮下输注赖脯胰岛素治疗老年非初诊 2 型糖尿病患者临床观察[J].现代生物医学进展,2011,11(18):3469-3471. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2011.18.029.

[19] 傅明捷，黄萍，廖淑金，等.动态血糖监测系统联合胰岛素泵在老年 2 型糖尿病患者中的应用效果[J].广东医学,2013,34(20):3170-3172. DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.2013.20.033.

[20] 李思瓯，梁爽，张忠敏.采用胰岛素泵治疗老年 2 型糖尿病效果观察[J].中国药物经济学，2013,4:214-215

[21] 张琦，马红.胰岛素泵治疗老年 2 型糖尿病的临床观察[J].山西医药杂志(下半月刊),2013,42(08): 904-905.
[22] 徐育良.胰岛素泵和多次胰岛素皮下注射治疗老年 2 型糖尿病的疗效比较[J].中国处方药,2014,12(04):43-44.
[23] 马丽辉.胰岛素泵强化治疗对老年 2 型糖尿病足患者血糖波动、氧化应激损伤的影响[J].解放军医药杂志,2015,27(04):48-52.
[24] 张雪云.胰岛素泵强化治疗对老年 2 型糖尿病足患者血糖、氧化应激及溃疡愈合的影响[J].河南医学研究,2016,25(10):1844-1845.
[25] 孙世萌，汪艳芳，丁乐等.不同途径短期解除高糖毒性对老年 2 型糖尿病患者平衡功能的影响[J].中国现代医学杂志，2017，27（27）:59-63.
[26] 崔小伟.胰岛素泵治疗对老年 2 型糖尿病足患者血糖波动及氧化应激损伤的影响[J].中国医疗器械信息,2017,23(18):75-76. DOI:10.15971/j.cnki.cmdi.2017.18.036.
[27] 冯兰超,孟丹丹.胰岛素泵治疗老年糖尿病患者效果分析[J].全科口腔医学电子杂志,2019,6(21):174-175. DOI:10.16269/j.cnki.cn11-9337/r.2019.21.130.
[28] 郎名丽.胰岛素泵在老年 2 型糖尿病患者中的临床疗效观察[J].中国现代药物应用,2019,13(12): 87-89.DOI:10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2019.12.046.
[29] 邱金梅.胰岛素泵强化治疗对老年 2 型糖尿病足患者氧化应激反应的影响[J].双足与保健,2019,28(20): 79-80. DOI:10.19589/j.cnki.issn1004-6569.2019.20.079.
[30] BerkowitzSA, MeigsJB, WexlerDJ. Age at type 2 diabetes onset and glycaemic control: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2010[J]. Diabetologia, 2013, 56(12):2593-2600.DOI: 10.1007/s00125-013-3036-4.
[31] 都汶妮. 糖尿病患者胰岛素笔注射后漏液相关因素及其护理的研究[D].芜湖：皖南医学院, 2017.
[32] 贾芸. 2016 版中国糖尿病药物注射技术指南解读[J]. 上海护理, 2018, 18(04):5-9.
[33] Freeman J. Management of hypoglycemia in older adults with type 2 diabetes[J]. Postgrad Med, 2019, 131(4): 241-250. DOI: 10.1080/00325481.2019.1578590.
[34] Piątkiewicz P, Buraczewska-Leszczyńska B, Kuczerowski R, et al. Severe hypoglycaemia in elderly patients with type 2 diabetes and coexistence of cardiovascular history [J]. Kardiol Pol, 2016, 74(8): 779-785. DOI: 10.5603/KP.a2016.0043.
[35] KargesB, SchwandtA, HeidtmannB, et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes[J]. JAMA, 2017,318(14):1358-1366.DOI: 10.1001/jama.2017.13994.
[36] GuW, LiuY, ChenY, et al. Multicentre randomized controlled trial with sensor-augmented pump vs multiple daily injections in hospitalized patients with type 2 diabetes in China: time to reach target glucose[J]. Diabetes Metab, 2017,43(4):359-363. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.12.009.
[37] ForlenzaGP, LiZ, BuckinghamBA, et al. Predictive low-glucose suspend reduces hypoglycemia in adults, adolescents, and children with type 1 diabetes in an at-home randomized crossover study: results of the PROLOG trial[J]. Diabetes Care, 2018,41(10):2155-2161. DOI: 10.2337/dc18-0771.
[38] 糖尿病患者血糖波动管理专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2017,33(08):633-636.
[39] Candido R. Which patients should be evaluated for blood glucose variability?[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(Suppl 2): 9-12. DOI: 10.1111/dom.12141.
[40] Su G, Mi S, Tao H, et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2011, 10: 19. DOI: 10.1186/1475-2840-10-19.
[41] Ceriello A, Colagiuri S. International Diabetes Federation guideline for management of post meal glucose: a review of recommendations[J]. Diabet Med, 2008, 25(10): 1151-1156. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02565.x.
[42] NauckMA, LindmeyerAM, MathieuC, et al. Twenty-four hour fasting (Basal Rate) tests to achieve custom-

tailored, hour-by-hour basal insulin infusion rates in patients with type 1 diabetes using insulin pumps (CSII) [J]. J Diabetes Sci Technol, 2021,15(2):360-370. DOI: 10.1177/1932296819882752.

[43] ZabeenB, CraigME, VirkSA, et al. Insulin pump therapy Is associated with lower rates of retinopathy and peripheral nerve abnormality[J]. PLoS One, 2016,11(4):e0153033. DOI: 10.1371/journal.pone.0153033.

[44] MarchandL, Kawasaki-OgitaY, PlaceJ, et al. Long-term effects of continuous subcutaneous insulin infusion on glucose control and microvascular complications in patients with type 1 diabetes[J]. J Diabetes Sci Technol, 2017,11(5):924-929. DOI:10.1177/1932296817700161.

[45] 陈志军,高文远,王颖.胰岛素泵治疗 2 型糖尿病的药物经济学评价[J].中国现代应用药学,2012,29(04):367-370. DOI:10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2012.04.018.

[46] Roze S, Duteil E, Smith-Palmer J, et al. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion in people with type 2 diabetes in the Netherlands[J]. J Med Econ, 2016, 19(8): 742-749. DOI:10.3111/13696998.2016.1167695.